

Versuche zur Induzierung einer Autoaggression gegen transplantable Rattentumoren

von

Elfriede Schoepf-Myketiuk

aus

Lemberg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. F. Scheiffarth

Versuche zur Induzierung einer Autoaggression gegen transplantable Rattentumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Elfriede Schoepf-Myketiuk

aus

Lemberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling
Referent: Prof. Dr. F. Scheiffarth
Tag der mündlichen Prüfung: 17.09.1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Untersuchungsgut und Versuchsanordnung	2 - 3
Methodik	3 - 12
Ergebnisse	13 - 16
Diskussion	17 - 19
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	21 - 24

Walker-Carcinom tragende Ratten verhalten sich im Experiment wie Ratten mit Spontantumoren, d. h. sie lassen keine offensichtliche Autoaggression bzw. Transplantatabstoßungsreaktion gegen diesen Tumor erkennen, woraus zu schließen ist, daß sie offenbar das inokulierte Tumormaterial tolerieren (24, 25). Sie stellen gerade deshalb ein brauchbares Modell zum Studium von sogenannten Spontantumoren dar.

Sowohl aus dem Experiment als auch aus Einzelbeispielen der Klinik ist bekannt, daß z. B. chemisch induzierte Tumoren eine hochgradige Tumorantigenität besitzen und somit bei dem Tumorträger eine streng spezifische Immunität hinterlassen (1, 20, 21a,b). Dasselbe gilt im Prinzip auch für virusinduzierte Tumoren. Hier ergibt sich aber die Besonderheit, daß die Tumorspezifität onkogener Viren geprägt wird und daß somit tumorspezifische Antikörper Kreuzreaktionen mit Tumoren von ein und demselben Virus auch bei verschiedenen Individuen eingehen (8a,b, 9a,b,c, 12, 13). Bei den sogenannten Spontantumoren wird zwar heute ebenfalls antigene Wirkung unterstellt, sie scheint aber zu schwach zu sein, um eine erfolgreiche Abwehr gegen den Tumor zu induzieren.

Ziel einer immunologischen Tumorbehandlung muß infolgedessen die Verleihung einer stärkeren Antigenität der Tumorzellen sein, wodurch ein klonaler Boostereffekt hervorgerufen und nach Möglichkeit eine Dauerstimulierung angeschlossen werden kann.

Vorliegende Versuchsanordnung geht von der Tatsache aus, daß ein Tumor existiert und bislang in keiner Weise behandelt wurde, daß das antigene Material reduziert und der tumortragende Organismus in seiner tumorspezifischen zellulären Abwehrleistung reaktiviert werden soll.

1 Untersuchungsgut und

Versuchsanordnung:

1.1 Untersuchungsgut:

Es wurden insgesamt 55 männliche sowie weibliche Albino-Ratten¹ mit einem durchschnittlichen Gewicht von 180 g in Versuch genommen. 45 Tiere dienten als Hauptversuchsgruppe (R), 10 Tiere als Kontrollgruppe (RK).

Als transplantabler Tumor wurde Walker-Carcinom gewählt².

1.2 Versuchsanordnung (s. auch Abb.1):

Allen Tieren wurde zu Versuchsbeginn je 1 ml Blut aus der Schwanzvene entnommen. Die Serumausgangswerte wurden bestimmt, die prozentuale Verteilung der Serumeiweißkörper festgestellt und ein eventuelles Vorhandensein zirkulierender Tumorantikörper überprüft. Folgende Testmethoden fanden Anwendung: die Celluloseazetatfolienelektrophorese (CAF) und die zweidimensionale Immunodiffusion nach OUCHTERLONY.

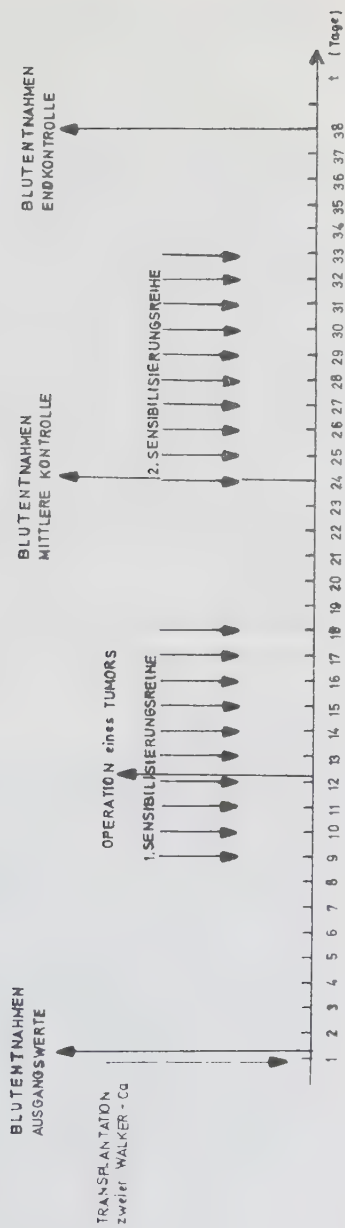
Allen Tieren wurde nach erfolgter Blutentnahme Tumorzellfiltrat eines Walker-Carcinoms rechts und links in die Flankengegend inokuliert.

Die Hauptversuchstiere wurden einer 10-tägigen Sensibilisierungsserie unterzogen, die zu dem Zeitpunkt begonnen wurde, an dem das Tumorstadium Knorpelkirschgröße erreicht hatte.

¹ Wistar-Ratten der Fa Kramer, Köln

² Tumortragende Ratten wurden freundlicherweise von Prof. Grundmann, Bayer, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

Abb. 1: VERSUCHSANORDNUNG und SENSIBILISIERUNGSPLAN



Die Sensibilisierungsflüssigkeit, die jedes Tier dieser Gruppe täglich appliziert bekam, bestand aus einem mit BDB-Technik gekoppeltem Tumor-Transferrin-Zellfiltrat.

Einer der beiden Tumoren wurde nach weiterer Größenzunahme exstirpiert ohne daß jedoch dabei die laufende Injektionsserie unterbrochen wurde.

An diese Behandlung schloß sich ein 6-tägiges behandlungsfreies Intervall und danach die Kontrolle der Blutwerte. Anschließend blieben die Tiere behandlungsfrei. Es wurde lediglich ihr Allgemeinzustand und ein eventuell erneut auftretendes Tumorwachstum beobachtet.

Die Tiere der Kontrollgruppe, die ebenfalls zwei Tumorinokulate appliziert bekamen, wurden nicht sensibilisiert. Aber auch ihnen wurde einer der beiden Tumoren in entsprechendem zeitlichen Abstand wie bei den Hauptversuchstieren exstirpiert. Außer den Ausgangswerten wurde hier an Kontrollen nur eine vorgenommen; sie fiel mit der ersten Kontrolle der Hauptversuchstiere zusammen.

2 M e t h o d i k :

2.1 G e w i n n u n g d e r S e r e n :

Die Blutentnahme erfolgte durch einfaches Kappen des Schwanzes der mit Äther flüchtig narkotisierten Ratten. Das Blut wurde in Spitzröhrchen aufgefangen (bis zu 1 ml) und ca zwei Stunden lang bei 2500 U/pm zentrifugiert. Leicht hämolytische Seren wurden verwendet, nicht jedoch lipämisch getrübt. Ein Teil der Seren wurde sofort analysiert (AK-Nachweis), ein anderer Teil wurde für eventuell notwendige Kontrollen vorübergehend

tiefgefroren³. Zur Konservierung wurde den Seren allgemein 1-2 Tropfen Merfen⁴ zugesetzt.

2.2 C A F - E l e k t r o p h o r e s e :

Die CAF-Elektrophorese wurde im wesentlichen nach den Angaben von J. KOHN (14a-c, 23) ausgeführt.

2.2.1 H e r s t e l l u n g d e r L ö s u n g e n :

2.2.1.1 P u f f e r :

Es wurde Natriumacetat-Puffer (MICHAELIS-Puffer) verwendet, $p_H = 8,6$, Ionenstärke $\mu = 0,05$, bestehend aus folgenden Reagenzien:

Natrium-diäthylbarbituricum	29,43 g
Natriumacetat-trihydrat	19,43 g
n/10 HCl	180 ml
aqua dest.	ad 3000 ml.

Dieser Puffer wurde im Verhältnis 1:2 mit aqua dest. verdünnt.

2.2.1.2 F ä r b e - u n d E n t f ä r b e l ö s u n g :

Als Färbelösung wurde 1%-iges Amidoschwarz 10 B in einem Gemisch aus
9 Teilen Methylalkohol und
1 Teil Eisessig verwendet.

Als Entfärber wurde lediglich das Gemisch aus
10 Teilen Methanol und
1 Teil Eisessig verwendet.

³ BBC-Gefriertruhe

⁴ 4%-ige Merfen-Lösung, Merfen-Konzentrat der Fa Zyma-Blaes.

2.2.1.3 Transparenzbad:

Als Transparenzbad wurde eine handelsübliche Lösung⁵ verwendet.

2.2.2 Arbeitsgang:

Eine Elektrophoresekammer wurde mit MICHAELIS-Puffer ($\mu = 0,05$) gleichmäßig gefüllt. Handelsübliche Celluloseacetat-Folien (CAF)⁶ wurden mit demselben Puffer 5 Min. getränkt und in die Kammer gebracht. Hier wurde pro Streifen 0,001 ml Serum aufgetragen. Unter einer Spannung von 220 V erfolgte in durchschnittlich 150 Min. die elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine. Anschließend wurden die Streifen 5 Min. in das beschriebene Färbebad gebracht. Die Entfärbung erfolgte jeweils 3 x 5 Min. lang, bzw., falls erforderlich, auch länger, in wechselnden Entfärbern. Nun wurden die Folien blasenfrei auf vorher in Methanol gereinigte, fettfreie Glasplatten aufgezogen und 5 Min. lang in ein Transparenzbad gelegt.

Nach Erzielung einer vollständigen Transparenz wurden die Glasplatten 10 Min. bei 105° C im Wärmeschrank getrocknet.

2.2.3 Auswertung:

Die Auswertung der Serumproteine erfolgte photometrisch⁷. Die Flächen unter den so erhaltenen Kurven wurden mit dem Planimeter⁸ abgegriffen und

⁵ Transparenzbad der Fa Bender und Hohbein, München

⁶ Elphor-CAF-Folien, bezogen über Bender und Hohbein, München

⁷ Extinktionsschreiber der Fa Carl Zeiss, Oberkochen

⁸ Bender und Hohbein, München

mit Hilfe eines Tischcomputers⁹ in relative Prozente umgerechnet. Diese wurden folgendermaßen statistisch ausgewertet (3, 7, 15, 22a,b):

Für jede Stichprobe der Ausgangswerte, der mittleren Kontrollen und der Endkontrollen wurde jeweils Mittelwert M und Standardabweichung s berechnet.

Der Vergleich der Mittelwerte erfolgte nach dem t-Test für unverbundene Stichproben. Bei den Hauptversuchstieren wurden die Mittelwerte der mittleren Kontrollen bzw. Endkontrollen mit den Mittelwerten der Ausgangswerte verglichen. Bei den Kontrolltieren wurden die Mittelwerte der Endkontrollen mit denen der Ausgangswerte verglichen. Folgende Größen wurden dabei bestimmt:

- 1) Differenz der Mittelwerte

$$M_{\text{diff}} = M_1 - M_2$$

- 2) Standardabweichung der Differenz der Mittelwerte

$$s_{\text{diff}} = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

- 3) t-Testgröße

$$t = \frac{|M_{\text{diff}}|}{s_{\text{diff}}}$$

⁹ Olivetti programma, Mailand

- 4) Zahl der Freiheitsgrade nach einem Approximationsverfahren

$$n_1 \neq n_2$$

$$FG = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2} \right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} \right)^2}{n_1+1} + \frac{\left(\frac{s_2^2}{n_2} \right)^2}{n_2+1}} - 2$$

$$n_1 = n_2$$

$$FG = \frac{(n_1 - 1) (s_1^2 + s_2^2)}{(s_1^2)^2 + (s_2^2)^2}$$

Anschließend wurde die Prüfung auf Signifikanz für einseitige Fragestellung bei $\alpha = 1\%$ Irrtumswahrscheinlichkeit und FG Freiheitsgraden vorgenommen.

Der Signifikanzentscheidung liegen die tabellierten t-Werte der Geigy-Tabelle zugrunde.

$t \leq t_{\text{tab}}$ Kein signifikanter Unterschied

$t > t_{\text{tab}}$ Signifikanter Unterschied

2.3 Zweidimensionale Immuno-
Doppeldiffusion im Agargel
nach Ouchterlony (11, 19) :

Zum Nachweis präzipitierender AK bei Gruppe R und RK - zu Beginn, in der Mitte und am Ende des Versuches - wurde ein Analysensatz mit Hilfe der zweidimensionalen Immunodoppeldiffusion nach OUCHTERLONY durchgeführt. Dabei wurde die Rosettenanordnung bevorzugt.

In drei Versuchsreihen diffundierten Rattenserum gegen Transferrin, Tumorphomogenat und einen Tumortransferrinkomplex im gepufferten Agargel.

2.3.1 Herstellung der Lösungen :

2.3.1.1 Puffer :

Als Puffer wurde Sörensen-Phosphat-Puffer verwendet:

Lösung I :

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ 26,7 g ad 1000 ml aqua dest.

Lösung II :

$\text{KH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ 21,8 g ad 1000 ml aqua dest.

215 ml der Lösung I und 49 ml der Lösung II wurden gemischt. Man erhielt so ein p_H von 7,4. Dieser Lösung wurde als Konservierungsmittel 0,4 ml Merfen beigelegt.

2.3.1.2 Agar - Lösung :

In einem Weithals-Erlenmeyer-Kolben wurden 1,2 g Agarpulver eingewogen und mit 100 ml des verdünnten Puffers versetzt und auf 100° C erhitzt, bis die Lösung transparent wurde.

2.3.1.3 Tumorhomogenat :

Hier wurde Tumorzellfiltrat (Herstellung s. 2.4) im Verhältnis 1:4 mit physiologischer NaCl-Lösung versetzt und mit dem Ultra-Turax-Zerstäuber bei 4° C 30 Min. mit 15000 U/pm homogenisiert.

2.3.1.4 Transferrin - Lösung :

In aqua dest. wurde Human-Transferrin¹⁰ im Verhältnis 1:1 aufgelöst.

2.3.1.5 Tumor - Transferrinkomplex :

S. Sensibilisierungsflüssigkeit: 2.5.

2.3.2 Arbeitsgang :

Es wurden Objektträger, in Methanol fett- und staubfrei gemacht, auf einer exakt waagrechten schwarzen Unterlage mit 3,0 ml heißer Agarlösung beschickt.

Nach Erstarren des Agargels wurden im Abstand von je 7 mm Aussparungen mit einem Kugelschreiber gestanzt und mit einer Kanüle ausgehoben. Die Aussparungen bildeten ein regelmäßiges Sechseck. Konzentrisch wurde das Antigen, peripher die AK-Lösungen, je 0,005 ml pro Aussparung randvoll eingefüllt und mindestens 24 Stunden

¹⁰ Behringwerke Marburg/Lahn

in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur belassen.

Nach Ausbildung von Präzipitationslinien wurden die Objektträger in physiologischer NaCl-Lösung mindestens 2 Stunden gewässert. Danach trockneten sie, mit Filterpapier beschichtet, 24 Stunden im Wärmeschrank bei 37° C. Das Filterpapier wurde sodann vom Agarfilm gelöst und der Objektträger 4 Stunden in Färbelösung (s. 2.2.1.2) und anschließend je 15 Min. in wechselnde Entfärber (s. 2.2.1.2) gebracht. Danach wurden sie bei Raumtemperatur getrocknet und anschließend fotografiert.

2.4 Herstellung des Tumor-

zellfiltrates:

Einem unbehandelten Tier wurde im Ätherrausch unter Wahrung steriler Kautelen ein Walker-Carcinom stumpf exstirpiert. Soweit der so erhaltene Tumor nekrosefrei war, wurde er mit einer Schere grob zerkleinert, und - im Verhältnis 1:1 mit physiologischer NaCl-Lösung vermennt - durch die Embryonenpresse¹¹ gedrückt. Das so erhaltene Tumorzellfiltrat wurde sofort weiter aufgearbeitet.

2.5 Herstellung der Sensibilisierungsflüssigkeit:

Das Tumorzellfiltrat wurde dreimalig mit einer 0,9 %-igen NaCl-Lösung gewaschen und danach jedesmal 10 Min. abzentrifugiert. Der letzte Überstand wurde sorgfältig abpipettiert und das verblei-

¹¹ bezogen über Fa Klein, Erlangen

bende Sediment mit Sörensen-Phosphat-Puffer zu einer 2,5 %-igen Tumorzellsuspension verdünnt. 200 mg Transferrin wurde in 5 ml dieser Suspension gelöst und zu 50 ml BDB-Sörensen-pufferlösung hinzugefügt, deren Mischungsverhältnis, BDB-Reagenz zu Sörensenphosphatpuffer, 1:15 betrug.

BDB-Reagenz:

Lösung I :

0,23 g Benzidin p. a. ad 45 ml 0,2 n HCl

Lösung II :

0,1765 g NaNO_2 ad 5 ml aqua dest.

Lösung I und Lösung II zusammen gießen und 30 Min. bei 0°C aufbewahren.

Das so erhaltene Gemisch wurde bei 37°C 1/2 Std. im Wasserbad belassen. Nachdem so eine höchstmögliche Homogenität der Lösung erreicht war, wurde diese nun zweimal 5 Min. bei 2000 U/pm zentrifugiert und das Sediment auf 350 ml Sörensenpuffer eingestellt. Dieser bestand zu einem Prozent aus inaktiviertem Kaninchenserum.

2.6 Sensibilisierungsplan

(s. auch Abb. 1) :

Die Gruppe R wurde mit dem oben beschriebenen Tumor-Transferrinkomplex (s. 2.5) in folgender Weise behandelt:

Jedes Tier wurde einer zweimaligen Sensibili-

sierungsreihe unterzogen. Diese dauerte jeweils zehn Tage. Zwischen beiden Serien lag ein sechstägiges behandlungsfreies Intervall.

Die Sensibilisierungsflüssigkeit wurde subcutan appliziert, pro Injektionsstelle 1 ml. Die Tumorzellkonzentration pro ml betrug hierbei etwa 1×10^4 . Besondere Rücksicht auf Größe und Gewicht der Tiere wurde nicht genommen.

2.7 T r a n s p l a n t a t i o n s t e c h n i k :

Jedes Tier bekam zu Beginn des Versuches Walker-Carcinom in Form des Tumorhomogenates (s. 2.3.1.3) transplantiert. Es wurde jeweils 1 ml der Zellsuspension, unter Wahrung steriler Kautelen, in die rechte und linke Flankengegend injiziert. Hierbei betrug die Zellkonzentration pro ml schätzungsweise 2×10^8 Zellen.

2.8 O p e r a t i o n s t e c h n i k :

Nach dem Angehen und Heranwachsen der Tumoren auf Knorpelkirschgröße wurde bei jedem Tier der Gruppe R und RK ein Tumor entfernt.

Die Operation erfolgte im Ätherrausch.

Die Tiere wurden auf einer Metallplatte ausgespannt. Im Bereich eines Tumors wurde das Fell rasiert. Nach Merfenisierung erfolgte ein Hautschnitt. Anschließend wurde, teils scharf, teils stumpf weiterpräpariert und der Tumor in toto exstirpiert. Es erfolgte sodann eine Hautnaht.

3 Ergebnisse :

3.1 Beobachtungen an den

Versuchstieren :

Es ist prinzipiell festzuhalten, daß die Walker-Carcinom-Inokulate bei allen Ratten nach durchschnittlich fünf Tagen post injectionem angingen. Sie hatten zu diesem Zeitpunkt etwa Kirschkergröße erreicht.

3.1.1 Gruppe R (s. auch Abb. 2 und 3) :

Von den 45 Tieren dieser Reihe überlebten unter den gegebenen Versuchsbedingungen insgesamt 33 Tiere (73,3%) bis 90 Tage nach Versuchsbeginn, einem Zeitpunkt, zu welchem die Beobachtung abgebrochen wurde. Diese Tiere zeigten keinerlei Residuen der Walker-Carcinom-Zellen, die an zwei verschiedenen Stellen inokuliert, zu Beginn der Behandlung immerhin bis zu Kirschkergröße herangewachsen waren. Bei weiteren 3 Tieren (6,7%) konnte eine effektive Rückentwicklung des nicht exstirpierten Tumors beobachtet werden. Die Tiere gingen zu verschiedenen Zeitpunkten, d. h. zwischen dem 6. und dem 37. Tage nach Versuchsbeginn (am 6., 30., 37. Tage) ohne ersichtliche Ursache zugrunde (s. Abb. 2). Somit beläuft sich der Prozentsatz der behandelten Ratten mit einem eindeutigen Behandlungserfolg auf 36 Tiere (80%). Schließlich sind 3 Tiere (6,7%) durch Übernarkotisierung zum Zeitpunkt der verschiedenen Kontrollen, bzw. während der

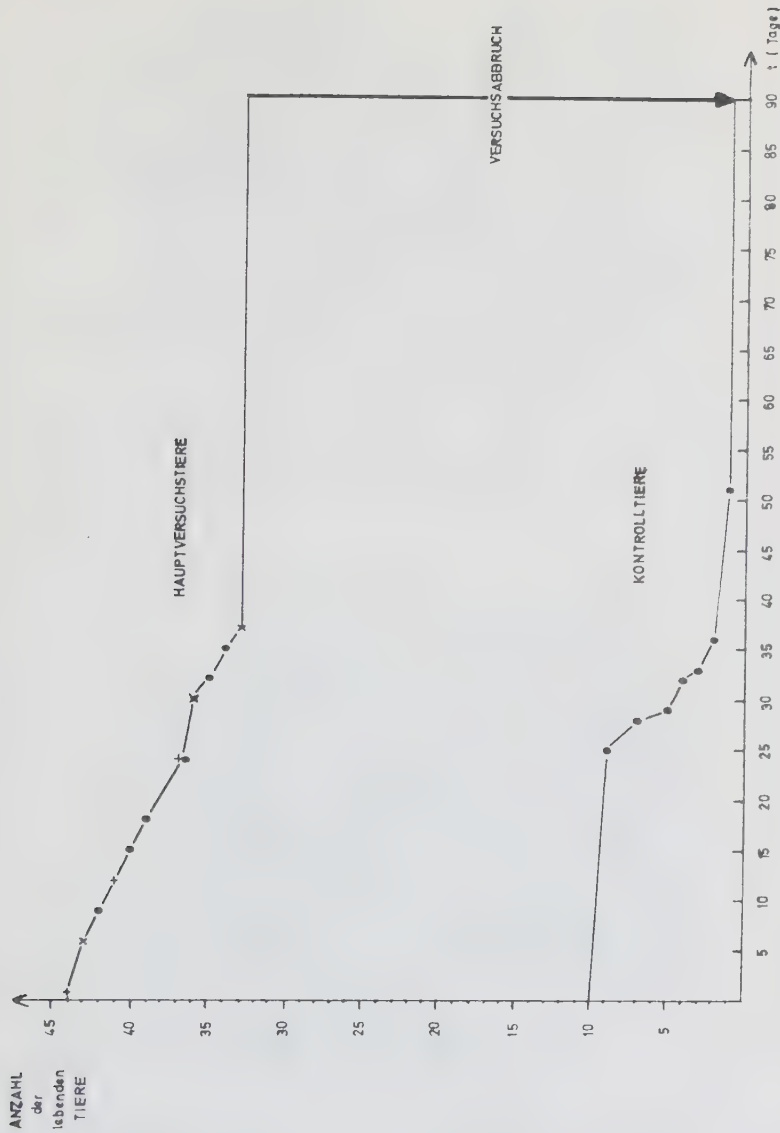
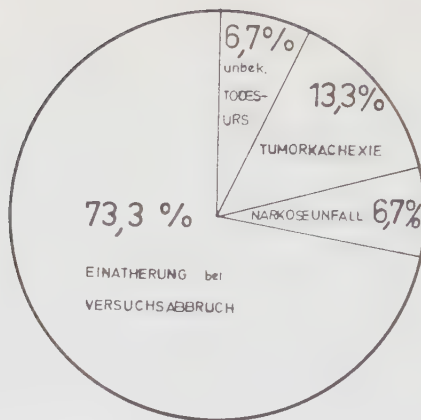
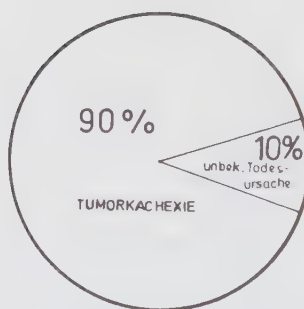


Abb.2: ÜBERLEBENSKURVEN der HAUPTVERSUCHS- und der KONTROLLTIERE

TODESURSACHE: Tumorkachexie —●—, Markknotenfall —+—, unbekannt —x—.



HAUPTVERSUCHSTIERE



KONTROLLTIERE

Abb.3: TODESURSACHEN der HAUPTVERSUCHS- und der KONTROLLTIERE in GESAMTPROZENTEN

Operation eingegangen (am 1., 12., 24. Tag). Die geheilten Tiere hatten merklich an Körpergröße und Gewicht zugenommen. Es ergab sich bei ihnen kein Anhaltspunkt für die Existenz von Tumorresiduen oder etwa die Entwicklung eines Ascites (s. Abb. 4a,b). Während die durchschnittlichen Ausgangsgewichte um 180 g lagen, wurden jetzt Gewichte zwischen 375 g und 450 g festgestellt. 6 Tiere (13,3%) gingen offensichtlich am Tumorwachstum ein. Bei ihnen war kein Behandlungserfolg zu erkennen. Sie verstarben zwischen dem 9. und dem 35. Tag (am 9., 16., 18., 24., 32., 35. Tag) an Tumorkachexie.

3.1.2 G r u p p e RK (s. auch Abb. 2 und 3) :

In 9 Fällen wurde hier ein kontinuierliches, relativ schnelles Wachstum der inokulierten Tumoren festgestellt. Die Tiere verstarben zwischen dem 25. und 51. Tag nach Tumorimplantation (s. Abb. 2). Bei 4 Tieren war das Tumorwachstum nach Exstirpation eines Tumors zwar retardiert, aber auch nicht aufzuhalten. Diese Tiere verstarben am 32., 33., 36. und 51. Tag nach Tumordinokulation bzw. am 20., 21., 24. und 39. Tag nach Tumorexstirpation.

Das Gewicht der Tumoren betrug in allen Fällen zwischen 90 g und 170 g. Das Gewicht der Tiere überschritt in keinem Fall 220 g (s. Abb. 5a,b).

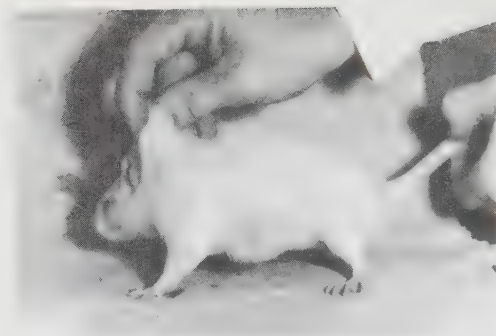
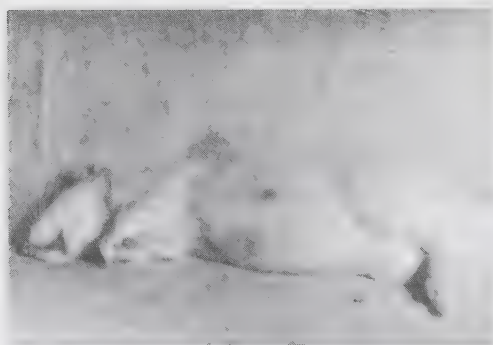


Abb. 4: Tier der Gruppe R

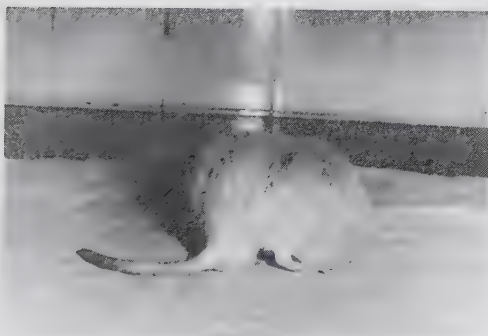
- a) vor Behandlung, jedoch nach Inokulation
zweier Walker-Tumoren



- b) Dasselbe Tier am Versuchsende nach Exstirpation
eines der beiden Tumoren und nach Sensibilisierung
mit dem Tumor-Transferrinkomplex



Abb. 5: Tier der Gruppe RK zu Versuchsende
a) Seitenansicht



b) Rückenansicht

3.2 Papierelektrophoretische

Ergebnisse (vgl. auch Tab. 1 - 11) :

3.2.1 Gruppe R :

Die SEK zeigten im Verlauf der Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der mittleren Kontrollen im Vergleich zu den Ausgangswerten eine tiefgreifende Dysproteinämie, mit Hypalbuminämie, starker α -Vermehrung und relativer Verminderung der γ -Globuline. Die Relation der SEK verschob sich bis zur Endkontrolle wieder zugunsten der Normalwerte. Die Albumine, α_2 - und γ -Globuline zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten, lediglich die α_1 -Globuline waren vermindert. Bei Durchsicht einzelner Befunde der Elektrophoresediagramme konnten sogar völlig normalisierte Proteinmuster angetroffen werden.

3.2.2 Gruppe RK :

Bei den Kontrolltieren waren die Albumine vermindert, α_2 - und γ -Globuline vermehrt, während die α_1 -Globuline keinen signifikanten Unterschied erkennen ließen. Die Dysproteinämie ist vergleichbar mit dem Befund der mittleren Kontrolle bei Gruppe R.

3.3 I m m u n s e r o l o g i s c h e

E r g e b n i s s e :

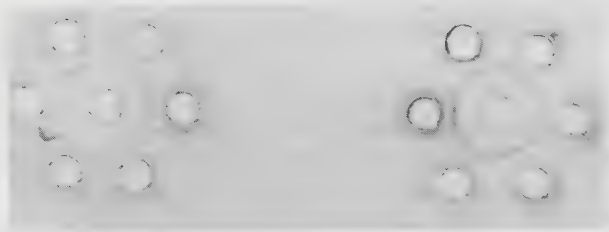
Die Befunde sind in Tabelle 12 sowie in den Abb. 6a,b wiedergegeben.

3.4 H i s t o l o g i s c h e B e u r t e i l u n g

v o n R e s i d u a l t u m o r e n

n a c h B e h a n d l u n g :

Die Beurteilung erfolgte am histologischen Schnitt nach HE-Färbung. Bei den mit Human-Transferrin behandelten Tieren war eindeutig eine peritumorale mononukleäre Zellinfiltration unterschiedlicher Intensität faßbar. Die eingeschlossenen Tumorzellmassen zeigten eindeutig Zeichen des Zellunterganges (s. Abb. 7a,b).



a)

b)

Abb. 6: Beispiele für Immunpräzipitationslinien im
Agargel bei Gruppe R zur Zeit der Endkontrolle

- a) Rattenserum gegen Tumorphomogenat
- b) Rattenserum gegen Tumor-Transferrin-Komplex

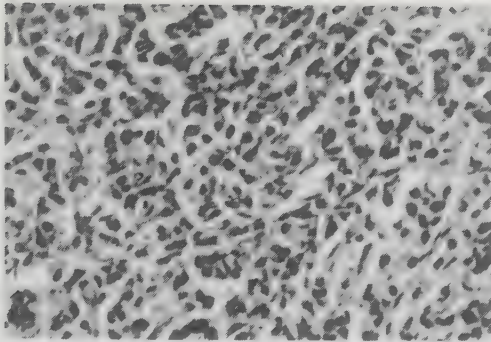
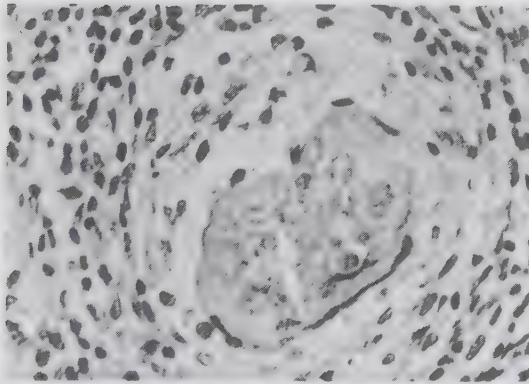


Abb. 7a: Histol. Befund des verwendeten Walker-Ca
(Kontrolltiere), Vergrößerung 320 x



7b: Histol. Befund eines Residualtumors
der Gruppe R, Vergrößerung 320 x

D i s k u s s i o n :

Die vorliegenden Befunde haben gezeigt, daß bei tumortragenden Ratten (Tiere mit je 2 WALKER-Carcinom-Inokulaten) durch operative Entfernung eines von 2 gleichartigen Geschwülsten und Applikation der autologen, jedoch mit Humantransferrin gekuppelten, lebenden Tumorzellen der verbliebene Tumor sukzessive zur Verkleinerung und schließlich zum völligen Schwinden gebracht werden konnte. Darüber hinaus war über eine Beobachtungszeit von 90 Tagen kein Anhalt für ein Rezidiv gegeben. Die tumortragenden Tiere einer Vergleichsgruppe, welchen ebenfalls einer von 2 Tumoren operativ entfernt worden war, die aber nicht aktiv weiterbehandelt wurden, verhielten sich dagegen wie tumortragende Ratten schlechthin, d. h. sie verendeten sämtlich unter dem enormen Tumorstwachstum und der damit einhergehenden Kachexie.

Die Tiere der Hauptversuchsreihe wiesen in einem hohen Prozentsatz tumorspezifische zirkulierende AK auf, nicht aber die Tiere der Kontrollgruppe. Darüber hinaus konnte im peritumoralen Gewebe von Residualtumoren einzelner Tiere der Hauptversuchsgruppe, bei welchen Residualtumoren überhaupt noch nachweisbar waren, eine typische mononukleäre Wallbildung, wie sie sonst bei Allotransplantatabstoßungsreaktionen wahrgenommen wird, histomorphologisch nachgewiesen werden.

Die Peripherie der Tumoren nicht behandelter Tiere wiesen diese Reaktion nicht auf.

Diese Beobachtungstatsachen stehen in Einklang mit der inzwischen als bewiesen geltenden Konzeption immunologischer Reaktionen bei tumortragenden Individuen (2, 4, 5, 6, 10, 16, 17a,b, 18). Danach

sind diese Vorgänge im wesentlichen an spezifisch sensibilisierte Lymphozyten gebunden, die eine gewebliche Abwehrreaktion vom Tuberkulintyp bzw. vom Typ der Transplantatabstoßungsreaktion induzieren.

Molekulare Antikörper erlangen Bedeutung im Zusammenhang mit Enhancement- und Toleranzphänomenen, die dem Tumorwachstum Vorschub leisten.

In einem kleinen Prozentsatz scheinen auch zytotoxische Wirkungen an die Existenz tumorspezifischer molekularer Antikörper gebunden zu sein.

Somit ist das Tumorwachstum als Resultierende aus den Aktivitäten spezifisch sensibilisierter Lymphozyten und der Effektivität spezifischer Enhancement-Antikörper zu betrachten.

Tumorspezifische Antigene sind Tumorzellmembranfaktoren, auch tumor specific transplantation antigens (= TSTA) genannt, aber auch Zellplasmaproteine. Entscheidend für die Bildung sensibilisierter Immunzellen und damit für eine erfolgreiche Abstoßungsreaktion sind die TSTA und deren Antikörper-Induktionskraft. Erfahrungsgemäß ist die Äntigenität von Spontan- oder "tolerierten" Tumoren ausgesprochen schwach, das Antigenangebot jedoch durch das relativ raschere Tumorwachstum groß, so daß aus einer zunächst ungenügenden Abwehrleistung ein Mißverhältnis zwischen Antigen und Antikörper zugunsten der Antikörperbildung, insbesondere der delayed-type-Mechanismen, resultiert.

Für den relativ hohen Prozentsatz der Erfolgsreaktion in vorliegenden Versuchsreihen sind sicher zwei Momente als ausschlagend zu betrachten: Erstens

die Reduzierung des antigenen Tumormaterials (durch Operation des einen der beiden Tumoren) und zweitens

die Aktivierung spezifischer, tumorantikörperbildender Zellklone, die durch die primäre Transplantation sensibilisiert worden waren, durch die Kupplung autologer Tumorzellen an Humantransferrin.

Mit diesem Beispiel ist zugleich bewiesen, daß auch ein sogenannter Spontantumor zu Antigenität angeregt und der tumortragende Organismus zu einer Autoaggression angefaßt werden kann.

Es beweist darüber hinaus aber, daß in all den Fällen, in welchen das Tumorstadium im Sinne des autonomen Wachstums uneindämmbar ist, eine enorme Diskrepanz zwischen Antigen und Antikörperbildungsquote (sensibilisierte Lymphozyten !) besteht.

Die Konsequenzen für die praktisch-klinische Therapie liegen darin, daß

1. ein Tumor auf ein Minimum des antigenen Materials reduziert werden muß,
2. das immunkompetente System klonal aktiviert werden muß,
3. die Kontaktflächen von Tumorzellantigen für die Reaktion mit spezifisch sensibilisierten Lymphozyten freigehalten werden müssen.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Ratten desselben Stammes erhielten an zwei verschiedenen Stellen Walker-Carcinomzellen transplantiert. Nach deren Heranwachsen wurde jeweils ein Tumor entfernt. Während einer Anzahl von Tagen wurde ein Teil der Tiere mit einer mit Human-Transferrin gekuppelten Tumorzellflüssigkeit sensibilisiert. Diese Applikation wurde nach einer bestimmten Zeit wiederholt. Bei den so behandelten Tieren konnte ein eindeutiger Rückgang des Tumorstadiums festgestellt werden. Hier wurden zirkulierende AK im Serum nachgewiesen. Zudem war bei eventuell noch vorhandenen Residualtumoren histomorphologisch eine mononukleäre Zellbildung nachweisbar. Bei den nicht sensibilisierten Kontrolltieren verlief das Tumorstadium kontinuierlich, sie gingen daran während des Beobachtungszeitraumes zugrunde.

Hiermit läßt sich zeigen, daß sich ein tumortragender Organismus zur Autoaggression anfangen läßt.

Die vorliegenden Befunde weisen überdies darauf hin, daß eine derartige Versuchsanordnung durchaus als Modell für eine klinische Behandlung in der Humanpathologie gelten kann.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

- 1) Foley, E.J.:
Attempts to induce immunity against mammary
adenocarcinoma in inbred mice.
Cancer Res. 13, 578-580 (1953)
- 2) Gallmeier, W.M. und H.F. Oettgen:
Tumorimmunologie.
Dtsch. Med. Wschr. 93, 1114 (1968)
- 3) Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen.
Geigy A.G. Pharma, Basel, 1969
- 4) Gericke, D.:
Aspekte der Immuntherapie maligner Tumoren.
Med. Klin. 63, 1143 (1968)
- 5) Götz, H. und D. Goller:
Immunologische Vorgänge an tumortragenden
Organismen.
Münch. Med. Wschr. 48, 2203 (1970)
- 6) Götz, H.:
Antigenität von Tumorproteinen.
Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1972
- 7) Graf, Henning, Stange:
Formeln und Tabellen der Math. Statistik.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York.
1966
- 8) Gross, L.A.:
 - a) Importance of dosage in intradermal immuni-
zation against transplantable neoplasma.
Cancer Res. 3, 770 (1943)
 - b) Specifity of acquired tumor immunity.
J. Immunol. 50, 91 (1945)

- 9) Habel, K.:
- a) Immunological determinants of polyoma virus incogenesis.
J. Exp. Med. 115, 181 (1962)
 - b) Resistance of polyoma virus immune animals to transplanted polyoma tumors.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 106, 722 (1961)
 - c) Specific CF antigens in polyoma tumors and transformed cells.
Virology 25, 55 (1965)
- 10) Hellström, I., K.E. Hellström, G. Pierce, J.P.S. Young:
Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasmas.
Nature 220, 1352 (1968)
- 11) Henning, N.:
- Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
3. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, 1966
- 12) Klein, E., G. Klein:
Antigenic properties of lymphomas induced by the Moloney agent.
J. nat. Cancer Inst. 32, 547 (1964)
- 13) Klein, G., E. Klein:
Antigenic properties of other experimental tumors.
Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 27, 463 (1962)

- 14) Kohn, J.:
a) A cellular acetate supporting medium for zone electrophoresis.
Clin. Chim. Acta 2, 297 (1957)
b) New supporting medium (or zone electrophoresis).
Biochem. J. 65, 9 (1957)
c) Zur Technik der CAF-Elektrophorese.
Ärztl. Laborat. 10, 233 (1954)
- 15) Koller, S.:
Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt, 1969
- 16) Oettgen, H.F., E.A. Boyse und L.J. Old:
Krebs und Immunologie.
Krebsforsch. u. Krebsbeh. 6, 49 (1967)
- 17) Oettgen, H.F. und W.M. Gallmeier:
a) Tumorimmunologie.
Dtsch. Med. Wschr. 93, 1072 (1968)
b) Tumorimmunologie (Erf. am Menschen).
Dtsch. Med. Wschr. 93, 1157 (1968)
- 18) Old, L.J. and E.A. Boyse:
Prospects for immunotherapy of human cancer.
Ann. Int. Med. 69, 393 (1968)
- 19) Ouchterlony, Ö.:
Diffusion - in - Gelmethods for Immunological Analysis.
II. Progr. Allergy 6, 30 (1962)
- 20) Prehn, R.T., J.M. Main:
Immunity to methylcholanthrene - induced sarcomas.
J. nat. Cancer Inst. 18, 769 (1957)

- 21) Prehn, R.T.:
a) Significance of tumor distinctive histocompatibility antigens. In Cross-Reacting Antigens and Neoantigens: with implications for autoimmunity and cancer immunity. Edited by J. Trentin Baltimore Williams and Wilkins, 1967
b) Specific isoantigenicities among chemically induced tumors.
Ann. New York Acad. Sci. 101, 107-113 (1962)
- 22) Sachs, L.:
a) Statistische Auswertungsmethoden. Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1968
b) Statistische Methoden, Ein Soforthelfer. Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1970
- 23) Scheiffarth, F., G. Berg und H. Götz:
Papiererelektrophorese in Klinik und Praxis. Urban und Schwarzenberg, München/ Berlin, 1962
- 24) Scheiffarth, F., H. Götz und E. Lehr:
Tierexperimentelle Studien zur Frage einer Isosensibilisierung mit Tumorproteinen.
Med. exp. 18, 86-94 (1968)
- 25) Scheiffarth, F., H. Warnatz, H. Götz und M. Rohrwasser:
Immunologische Studien am Walker-Carcinom und Yoshida-Sarkom.
Z. Krebsforsch. 70- 178 (1967)

Tabelle 1 : A U S G A N G S W E R T E Ratte 1-15

Ratte Alb.		G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
1	191 41,5	65 14,1	39 8,5	25 5,4	89 19,4	51 11,1	P E rel. %
2	151 36,4	82 19,8	28 6,7	16 3,9	81 19,5	57 13,7	P E rel. %
3	100 38,3	31 11,9	14 5,5	16 6,1	50 19,1	50 19,1	P E rel. %
4	120 34,6	55 15,8	24 6,9	25 7,2	79 22,8	44 12,7	P E rel. %
5	120 54,8	20 9,1	8 3,7	8 3,7	34 15,5	29 13,2	P E rel. %
6	14 28,0	8 16,0	5 10,0	2 4,0	10 20,0	11 22,0	P E rel. %
7	14 35,0	8 20,0	3 7,5	2 5,0	7 17,5	6 15,0	P E rel. %
8	98 38,3	43 16,8	17 6,7	18 7,0	39 15,2	41 16,0	P E rel. %
9	23 40,4	6 10,5	5 8,8	4 7,0	10 17,5	9 15,8	P E rel. %
10	26 40,0	10 15,4	4 6,1	5 7,7	10 15,4	10 15,4	P E rel. %
11	28 53,9	6 11,6	2 3,8	2 3,8	9 17,3	5 9,6	P E rel. %
12	152 49,0	50 16,1	19 6,1	13 4,2	46 14,9	30 9,7	P E rel. %
13	20 40,8	8 16,3	3 6,1	2 4,1	11 22,5	5 10,2	P E rel. %
14	24 40,0	13 21,7	4 6,7	3 5,0	10 16,6	6 10,0	P E rel. %
15	130 57,3	30 13,2	11 4,8	9 4,0	31 13,7	16 7,0	P E rel. %

Tabelle 2 : A U S G A N G S W E R T E Ratte 16-30

Ratte	Alb.	G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
16	28 36,8	14 18,4	8 10,5	8 10,5	9 11,9	9 11,9	P E rel. %
17	205 37,1	80 14,5	35 6,3	43 7,8	103 18,6	87 15,7	P E rel. %
18	127 41,2	55 17,9	25 8,1	20 6,5	53 17,2	28 9,1	P E rel. %
19	165 32,3	72 14,1	43 8,4	42 8,2	100 19,6	89 17,4	P E rel. %
20	126 38,9	53 16,3	31 9,6	23 7,1	56 17,3	35 10,8	P E rel. %
21	14 36,8	6 15,8	3 7,9	2 5,3	8 21,0	5 13,2	P E rel. %
22	122 45,3	34 12,6	18 6,7	12 4,5	58 21,6	25 9,3	P E rel. %
23	136 51,5	47 17,8	13 4,9	10 3,8	40 15,2	18 6,8	P E rel. %
24	128 47,1	45 16,5	17 6,3	12 4,4	45 16,5	25 9,2	P E rel. %
25	186 50,2	55 14,8	19 5,1	12 3,2	70 18,9	29 7,8	P E rel. %
26	18 42,9	8 19,0	4 9,5	1 2,4	7 16,7	4 9,5	P E rel. %
27	15 40,6	7 18,9	3 8,1	1 2,7	8 21,6	3 8,1	P E rel. %
28	97 36,6	21 7,9	11 4,2	10 3,8	52 19,6	74 27,9	P E rel. %
29	117 43,3	38 14,1	12 4,4	13 4,8	42 15,6	48 17,8	P E rel. %
30	128 53,4	26 10,8	13 5,4	14 5,8	34 14,2	25 10,4	P E rel. %

Tabelle 3 : A U S G A N G S W E R T E Ratte 31-45

Ratte Alb.		G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
31	53	8	3	4	15	10	P E
	57,0	8,6	3,2	4,3	16,1	10,8	rel. %
32	159	27	14	10	36	15	P E
	60,9	10,3	5,4	3,8	13,8	5,8	rel. %
33	153	43	20	15	69	26	P E
	46,9	13,2	6,1	4,6	21,2	8,0	rel. %
34	132	22	9	8	30	23	P E
	58,9	9,8	4,0	3,6	13,4	10,3	rel. %
35	75	19	7	6	17	9	P E
	56,4	14,3	5,2	4,5	12,8	6,8	rel. %
36	34	7	4	2	13	5	P E
	52,3	10,8	6,1	3,1	20,0	7,7	rel. %
37	54	8	4	2	13	10	P E
	59,3	8,8	4,4	2,2	14,3	11,0	rel. %
38	94	23	12	9	32	31	P E
	46,8	11,4	6,0	4,5	15,9	15,4	rel. %
39	93	22	12	16	45	38	P E
	41,2	9,7	5,3	7,1	19,9	16,8	rel. %
40	113	24	13	13	39	31	P E
	48,5	10,3	5,6	5,6	16,7	13,3	rel. %
41	192	32	12	12	49	32	P E
	58,3	9,7	3,7	3,7	14,9	9,7	rel. %
42	107	20	9	7	33	28	P E
	52,5	9,8	4,4	3,4	16,2	13,7	rel. %
43	122	22	13	12	37	23	P E
	53,3	9,6	5,7	5,2	16,2	10,0	rel. %
44	122	23	14	12	36	20	P E
	53,7	10,1	6,2	5,3	15,9	8,8	rel. %
45	60	21	9	8	22	10	P E
	46,2	16,2	6,9	6,1	16,9	7,7	rel. %

Tabelle 4 : A U S G A N G S W E R T E Ratte 46-55

Ratte Alb.		G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
46	69	26	12	6	28	15	P E
	44,2	16,7	7,7	3,8	18,0	9,6	rel. %
47	54	9	5	4	16	9	P E
	55,7	9,3	5,1	4,1	16,5	9,3	rel. %
48	123	20	12	6	41	33	P E
	52,3	8,5	5,1	2,6	17,5	14,0	rel. %
49	69	23	12	7	44	9	P E
	42,1	14,0	7,3	4,3	26,8	5,1	rel. %
50	27	9	5	3	12	5	P E
	44,3	14,8	5,2	4,9	19,6	8,2	rel. %
51	229	64	23	23	69	36	P E
	51,6	14,4	5,2	5,2	15,5	8,1	rel. %
52	173	30	12	14	47	21	P E
	58,3	10,1	4,0	4,7	15,8	7,1	rel. %
53	72	17	5	4	17	12	P E
	56,7	13,4	3,9	3,1	13,4	9,5	rel. %
54	89	19	9	8	21	10	P E
	57,0	12,2	5,8	5,1	13,5	6,4	rel. %
55	117	27	15	14	50	38	P E
	44,8	10,3	5,7	5,4	19,2	14,6	rel. %

Tabelle 5 : M I T T L E R E K O N T R O L L E

Hauptversuchstiere, Ratte 1-15

Ratte	Alb.	G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
1	19 37,2	5 9,8	4 7,9	5 9,8	12 23,5	6 11,8	P E rel. %
2	27 38,0	9 12,7	5 7,0	7 9,9	15 21,1	8 11,3	P E rel. %
3	73 48,7	15 10,0	19 12,7	6 4,0	28 18,6	9 6,0	P E rel. %
4	238 43,7	90 16,5	36 6,6	38 7,0	92 16,9	51 9,3	P E rel. %
5	21 32,3	11 16,9	5 7,7	5 7,7	12 18,5	11 16,9	P E rel. %
6	21 33,3	10 15,9	8 12,7	5 7,9	11 17,5	8 12,7	P E rel. %
7	23 35,9	11 17,2	5 7,8	5 7,8	11 17,2	9 14,1	P E rel. %
8	41 35,4	20 17,2	11 9,5	10 8,6	22 19,0	12 10,3	P E rel. %
9	42 36,0	19 16,2	10 8,5	10 8,5	23 19,7	13 11,1	P E rel. %
10	35 33,7	17 16,3	12 11,5	8 7,7	20 19,2	12 11,5	P E rel. %
11	41 34,7	21 17,8	10 8,5	11 9,3	23 19,5	12 10,2	P E rel. %
12	20 30,8	9 13,8	7 10,8	7 10,8	14 21,5	8 12,3	P E rel. %
13	13 39,4	4 12,1	3 9,1	2 6,1	6 18,2	5 15,1	P E rel. %
14	65 27,3	30 12,6	35 14,7	27 11,4	54 22,7	27 11,3	P E rel. %
15	24 32,9	12 16,4	7 9,6	5 6,9	15 20,5	10 13,7	P E rel. %

Tabelle 6 : M I T T L E R E K O N T R O L L E

Hauptversuchstiere, Ratte 16-30

Ratte Alb.		G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
16	24	12	7	5	15	13	P E
	31,6	15,8	9,2	6,6	19,7	17,1	rel. %
17	23	11	5	4	16	10	P E
	33,3	15,9	7,3	5,8	23,2	14,5	rel. %
18	163	70	30	39	96	51	P E
	36,3	15,6	6,7	8,7	21,4	11,3	rel. %
19	7	5	4	3	6	5	P E
	23,3	16,7	13,3	10,0	20,0	16,7	rel. %
20	25	15	7	6	21	15	P E
	28,1	16,8	7,9	6,7	23,7	16,8	rel. %
21	20	9	7	5	15	10	P E
	30,3	13,6	10,6	7,6	22,7	15,2	rel. %
22	20	10	4	2	12	8	P E
	35,7	17,9	7,1	3,6	21,4	14,3	rel. %
23	24	12	5	4	16	13	P E
	32,4	16,2	6,8	5,4	21,6	17,6	rel. %
24	20	9	3	2	10	8	P E
	38,5	17,3	5,8	3,8	19,2	15,4	rel. %
25	9	4	1	1	5	5	P E
	36,0	16,0	4,0	4,0	20,0	20,0	rel. %
26	10	6	2	2	8	7	P E
	28,6	17,1	5,7	5,7	22,9	20,0	rel. %
27	15	9	4	2	10	4	P E
	34,1	20,5	9,1	4,5	22,7	9,1	rel. %
28	16	4	2	1	7	5	P E
	45,7	11,4	5,7	2,9	20,0	14,3	rel. %
29	28	10	8	4	19	10	P E
	35,4	12,7	10,1	5,1	24,0	12,7	rel. %
30	29	19	7	5	22	13	P E
	30,5	20,0	7,3	5,3	23,2	13,7	rel. %

Tabelle 7 : M I T T L E R E K O N T R O L L E

Hauptversuchstiere, Ratte 31-36

Ratte	Alb.	G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
31	34	19	13	13	22	16	P E
	29,1	16,2	11,1	11,1	18,8	13,7	rel. %
32	38	25	10	9	21	15	P E
	32,2	21,2	8,5	7,6	17,8	12,7	rel. %
33	35	19	11	9	23	14	P E
	31,6	17,1	9,9	8,1	20,7	12,6	rel. %
34	34	19	12	9	26	16	P E
	29,3	16,4	10,3	7,8	22,4	13,8	rel. %
35	32	20	11	9	23	12	P L
	29,9	18,7	10,3	8,4	21,5	11,2	rel. %
36	31	19	11	11	23	13	P E
	28,7	17,6	10,2	10,2	21,3	12,0	rel. %

Tabelle 8 : E N D K O N T R O L L E

Hauptversuchstiere, Ratte 1-17

Ratte	Alb.	G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
1	127 59,1	9 4,2	8 3,7	7 3,2	44 20,5	20 9,3	P E rel. %
2	73 47,4	19 12,3	9 5,9	6 3,9	28 18,2	19 12,3	P E rel. %
3	93 50,8	22 12,0	8 4,4	5 2,7	28 15,3	27 14,8	P E rel. %
4	44 35,2	13 10,4	9 7,2	8 6,4	33 26,4	18 14,4	P E rel. %
5	91 50,8	19 10,6	8 4,5	7 3,9	32 17,9	22 12,3	P E rel. %
6	109 51,7	31 14,7	10 4,7	5 2,4	40 18,9	16 7,6	P E rel. %
7	93 47,5	23 11,7	12 6,1	7 3,6	33 16,8	28 14,3	P E rel. %
8	94 48,2	31 15,9	9 4,6	6 3,1	32 16,4	23 11,8	P E rel. %
9	103 49,7	31 15,0	14 6,8	6 2,9	30 14,5	23 11,1	P E rel. %
10	153 48,0	39 12,2	19 6,0	13 4,1	73 22,8	22 6,9	P E rel. %
11	31 29,8	13 12,5	8 7,7	6 5,8	27 25,9	19 18,3	P E rel. %
12	43 37,4	16 13,9	10 8,7	4 3,5	23 20,0	19 16,5	P E rel. %
13	56 40,0	16 11,4	7 5,0	12 8,6	36 25,7	13 9,3	P E rel. %
14	61 39,9	18 11,7	9 5,9	9 5,9	41 26,8	15 9,8	P E rel. %
15	55 38,2	17 11,8	9 6,3	10 6,9	38 26,4	15 10,4	P E rel. %
16	41 28,5	28 19,4	11 7,6	7 4,9	40 27,8	17 11,8	P E rel. %
17	36 28,8	21 16,8	7 5,6	5 4,0	40 32,0	16 12,8	P E rel. %

Tabelle 9 : E N D K O N T R O L L E

Hauptversuchstiere, Ratte 18-33

Ratte	Alb.	G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
18	32 36,8	11 12,6	7 8,1	8 9,2	19 21,8	10 11,5	P E rel. %
19	67 47,2	18 12,7	9 6,3	4 2,8	30 21,1	14 9,9	P E rel. %
20	90 39,1	29 12,6	15 6,5	16 7,0	55 23,9	25 10,9	P E rel. %
21	41 35,9	13 11,4	10 8,8	5 4,4	32 28,1	13 11,4	P E rel. %
22	16 35,6	2 4,4	3 6,7	2 4,4	15 33,3	7 15,6	P E rel. %
23	44 33,1	17 12,8	13 9,8	6 4,5	33 24,8	20 15,0	P E rel. %
24	51 68,0	3 4,0	2 2,7	1 1,3	14 18,7	4 5,3	P E rel. %
25	51 59,3	6 7,0	5 5,8	2 2,3	14 16,3	8 9,3	P E rel. %
26	53 59,6	2 2,2	4 4,5	2 2,2	17 19,1	11 12,4	P E rel. %
27	51 65,4	6 7,7	3 3,8	1 1,3	12 15,4	5 6,4	P E rel. %
28	89 52,7	19 11,2	7 4,1	4 2,4	36 21,3	14 8,3	P E rel. %
29	127 37,7	25 7,4	36 10,7	19 5,6	92 27,3	38 11,3	P E rel. %
30	124 55,6	17 7,6	7 3,2	4 1,8	48 21,5	23 10,3	P E rel. %
31	125 54,1	26 11,2	5 2,2	4 1,7	48 20,8	23 10,0	P E rel. %
32	100 49,3	21 10,3	9 4,4	6 3,0	42 20,7	25 12,3	P E rel. %
33	100 50,3	18 9,0	8 4,0	6 3,0	44 22,1	23 11,6	P E rel. %

Tabelle 10 : ENDKONTROLLE

Kontrolltiere, Ratte 1-10

Ratte	Alb.	G l o b u l i n e					
		α_1	α_2	α_2/β	β	γ	
1	95	19	17	8	51	30	P E
	43,2	8,7	7,7	3,6	23,2	13,6	rel. %
2	51	20	8	6	38	23	P E
	34,9	13,7	5,5	4,1	26,0	15,8	rel. %
3	53	23	9	6	37	25	P E
	34,7	15,0	5,9	3,9	24,2	16,3	rel. %
4	62	20	13	8	38	23	P E
	37,8	12,2	7,9	4,9	23,2	14,0	rel. %
5	41	13	9	5	20	12	P E
	41,0	13,0	9,0	5,0	20,0	12,0	rel. %
6	33	13	8	5	23	16	P E
	33,7	13,3	8,1	5,1	23,5	16,3	rel. %
7	34	12	7	4	22	16	P E
	35,8	12,6	7,4	4,2	23,2	16,8	rel. %
8	41	13	8	4	24	16	P E
	38,7	12,3	7,5	3,8	22,6	15,1	rel. %
9	61	19	13	15	35	16	P E
	38,4	11,9	8,2	9,4	22,0	10,1	rel. %
10	39	9	6	7	25	15	P E
	38,6	8,9	5,9	6,9	24,8	14,9	rel. %

HAUPTVERSUCHSTIERE						KONTROLLTIERE					
	Alb.	α_1	α_2	γ -Glob.	n		Alb.	α_1	α_2	γ -Glob.	n
M	45,66	13,78	6,26	11,81	45		50,70	12,37	5,50	9,19	10
S	8,43	3,62	1,79	4,70			6,27	2,72	1,23	3,05	
M	33,89	15,89	8,93	13,40	36		-	-	-	-	
S	5,13	2,64	2,36	2,98			-	-	-	-	
M	1,52	0,70	0,68	0,86			-	-	-	-	
S	76	80	65	77			-	-	-	-	
M	7,75	3,03	5,63	1,85			-	-	-	-	
S							-	-	-	-	
M	45,78	10,93	5,83	11,37	33		37,68	12,16	7,31	14,49	10
S	10,46	3,76	2,01	2,89			2,98	1,98	1,16	2,13	
M	2,21	0,85	0,44	0,86			2,20	1,06	0,53	1,18	
S	61	69	66	76			13	16	18	16	
M	0,06	3,35	0,97	0,51			5,93	0,20	3,39	4,51	
S											

Tabelle 11: STATISTISCHE AUSWERTUNG MIT BERECHNUNG VON UNTERSCHIEDEN DER RELATIVEN PROZENTE EINZELNER AUSGEWÄHLTER SERUMPROTEINFRAKTIONEN.

ZUNACHS: ☐ VERMINDERUNG: ☐ KEINE SIGNIFIKANZ: ☒

Tab. 12 :

Immunserologische Ergebnisse

n \ Ratten- seren	Ausgangs- werte		Mittlere Kontrolle	End- Kontrolle	
	R	RK	R	R	RK
Transferrin	-	-	17	12	-
Tumorhomogenat	-	-	9	25	-
Tumor-Trans- ferrinkomplex	-	-	15	27	-

n = Anzahl der Präzipitationslinien im Agargel

Herrn Professor Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referates und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frau Professor Dr. H. Götz, die mir immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 29. 5. 1943 wurde ich in Lemberg/Polen als Tochter des Zahnarztes und Direktors der Städtischen Zahnklinik, Lemberg, Dr. phil. et med. dent. Wasyl Mykietiuk und seiner Ehefrau Helma geboren. Von 1949 - 1953 besuchte ich die Volksschule, anschließend das humanistische Gymnasium in Nürnberg, wo ich 1962 die Reifeprüfung bestand. Im folgenden Wintersemester immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Mit zwischenzeitlichen Unterbrechungen meines Studiums (beurlaubt) bestand ich 1968 das Physikum und 1972 das Staatsexamen. Von März 1972 - März 1973 arbeitete ich als Medizinalassistentin am Klinikum Westend und am Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin. Im März 1973 heiratete ich den Dipl.-Chem. Norbert Schoepf.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990